

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1902-1903. — N° 58.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
INJECTIONS HYPODERMIQUES
FERRUGINEUSES

Du Citrate de Fer ammoniacal vert

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 Décembre 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice GALLOUIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né à Lorient (Morbihan), le 26 Août 1879



LYON

Imprimerie WALTENER & C^{ie}, Suc^{rs} de Mougin-Rusand

3. Rue Stella, 3

—
1902

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
INJECTIONS HYPODERMIQUES
FERRUGINEUSES

Du Citrate de Fer ammoniacal vert



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1902-1903. — N° 58.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

INJECTIONS HYPODERMiques

FERRUGINEUSES

Du Citrate de Fer ammoniacal vert

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 Décembre 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice GALLOUIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né à Lorient (Morbihan), le 26 Août 1879



LYON

Imprimerie WALTENER & C^{ie}, Suc^{rs} de Mougin-Rusand

3, Rue Stella, 3

1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.
LACASSAGNE
CROLAS.

DOYEN.
ASSESEUR.
QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD.
Clinique ophthalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales	FOCHIER.
Clinique des maladies des enfants	GAYET.
Physique médicale	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.	WEILL.
Matière médicale et Botanique.	MONOYER.
Parasitologie	HUGOUNENQ.
Anatomie	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie	FLORENCE.
Physiologie	LORTET.
Pathologie interne	TESTUT.
Pathologie externe	RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	MORAT.
Anatomie pathologique	TEISSIER.
Médecine opératoire.	AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée	MAYET.
Médecine légale	TRIPPIER.
Hygiène	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique	ARLOING.
Pharmacologie	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	SOULIER.
	CROLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé
Maladie des voies urinaires.	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Physiologie	DOYON, —
Accouchements.	FABRE, —
Botanique.	BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	SIRAUD.	BÉRARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUG.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVÉ-JOSSERAND	CHATIN.	CAUSSE (Ch.).
VALLAS			

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président; M. SIRAUD, Assesseur

MM. DOYON et SAMBUG, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Je dédie ce modeste travail comme
un témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR EMILIO LEVIER

INTRODUCTION

La médication ferrugineuse interne a suscité de nombreuses objections. Pour quelques auteurs, son action est nulle ; l'absorption du fer dans l'intestin ne peut avoir lieu.

Sans nier absolument la valeur de la médication par la voie buccale, il faut cependant reconnaître que son emploi ne peut répondre à toutes les indications. Cette méthode est insuffisante quand il faut fournir à l'organisme, en un temps limité, des quantités assez considérables de fer. Elle provoque, chez certains anémiques, des phénomènes d'intolérance gastro-intestinale, qui s'opposent d'une manière absolue à l'ingestion des martiaux.

La voie hypodermique a l'avantage de mettre le médicament en contact plus direct avec les éléments du sang et de le soustraire aux effets chimiques qui se passent dans l'intestin.

Mais on est loin de s'entendre sur la valeur des injections sous-cutanées des préparations martiales.

Les uns considèrent ces injections comme nuisibles pour l'organisme et citent à l'appui de leurs dires les symptômes d'intoxication qu'on observe parfois. D'autres leur reconnaissent une action salutaire, mais les condamnent à cause des douleurs et des inflammations qu'elles occasionnent.

Cependant, dit le professeur P. Grocco, les divergences d'opinions ont rendu service à la cause scientifique : elles ont provoqué des recherches nombreuses, qui ont jeté un éclat nouveau sur l'action d'une médication intéressante.

Les insuccès étaient dûs surtout à la mauvaise qualité des préparations ferrugineuses, à leur degré de concentration, et, pour une grande partie, au défaut d'asepsie.

La découverte de l'antisepsie, l'étude des préparations solubles des sels de fer ont fait faire de grands progrès à la méthode hypodermique. L'emploi des injections sous-cutanées s'est étendu d'une façon considérable, principalement en Italie, où il n'est pas un médecin qui ne connaisse cette thérapeutique et ne la mette en pratique. En France, au contraire, il règne à son égard une sorte d'hostilité, qui la fait repousser non seulement des malades, mais de nombreux praticiens.

M. le Professeur SOULIER m'encouragea à faire des recherches sur cette médication, et, en particulier, sur l'action du citrate de fer ammoniacal vert de Merek. Je le remercie des conseils qu'il m'a donnés, de la bienveillance qu'il a montrée à mon égard et de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ce travail inaugural.

Je tiens à assurer M. le docteur Emilio LEVIER de ma profonde reconnaissance. Son expérience me fut d'un précieux secours; son affabilité me laissera le meilleur souvenir.

Merci à M. le docteur CHAPPET qui m'accueillit avec bonté dans son service.

Nous regrettons de n'avoir pu donner à ce travail toute l'étendue qu'il devait comporter. Nous n'avons fait qu'indiquer une thérapeutique, qui, au-delà des Alpes, a déjà rendu de grands services. Nous laissons à d'autres le soin d'examiner de plus près la question et de l'exposer d'une façon plus approfondie.

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'idée de l'introduction directe des médicaments dans le sang est bien faite pour séduire. Les agents médicamenteux, ne passant pas par les voies digestives, subiront moins de modifications avant d'être assimilés.

La question est particulièrement intéressante au point de vue de la médication martiale. L'administration des ferrugineux a pour but leur action directe sur les globules sanguins ; il semble donc utile de pouvoir les mettre en contact avec les hématies.

Le professeur *Rosenthal*, de Vienne, tenta le premier, en 1872, les injections hypodermiques de préparations ferrugineuses. Il conseille le citrate de fer et de quinine (30 grammes de fer dans 60 grammes de glycérine). C'est, d'après lui, une bonne préparation pour les injections sous-cutanées chez des anémiques à formes nerveuses, alors que l'usage des ferrugineux à l'intérieur n'est guère possible.

En 1876, *Huguenin* expérimente cette méthode :

« Dans ces derniers temps, on a fait à la clinique de Zurich un certain nombre d'expériences sur les injections sous-cutanées ferrugineuses.

« Il serait bon que ces expériences fussent reproduites par les confrères.

« Elles ont été tentées sur des malades pour lesquelles l'administration du fer à l'intérieur n'était plus possible, et surtout sur une malade atteinte d'anémie pernicieuse.

« Quoique son état fût très dangereux : peau blafarde, forts œdèmes, symptômes cardiaques, phénomènes qui, en un mot, présentaient un sérieux pronostic, son état s'est sensiblement amélioré et elle s'achemine vers une lente mais sûre convalescence.

« On a employé le pyrophosphate de fer citro-ammoniacal à la dose de 0,03 pour une seringue de Pravaz. Il n'y a pas de doute que les préparations ferrugineuses, pour atteindre leur but, doivent être employées à petites doses. »

En 1877, *Quincke* essaie les injections hypodermiques de fer dans l'anémie pernicieuse.

Rosenthal reprend la question en 1878. L'auteur passe en revue les différentes préparations de fer destinées à la voie sous-cutanée. Il s'attache particulièrement au pyrophosphate de fer dissous dans une solution de citrate de soude. Cette préparation, qui contient 26 p. 100 de fer, a été employée dans une solution de 1 p. 6 avec succès, ainsi que le prouve l'observation suivante :

Jeune fille très nerveuse et anémique, habitant un pays paludéen de la Hongrie, souffle anémique au cœur et dans les vaisseaux du cou ; céphalalgies fréquentes, défaillances, grande lassitude dans les membres inférieurs, insomnies, palpitations cardiaques.

La plus petite dose de martiaux solubles ne peut être supportée à l'intérieur.

On lui injecte d'abord une demi-seringue de la solution que nous avons indiquée ; puis, une entière tous les jours.

Après six semaines d'injections, augmentation visible des forces, soulagement dans les jambes, meilleur sommeil. Syncopes et souffles ont disparu.

L'auteur conclut « qu'on peut introduire dans le torrent circulatoire des préparations ferrugineuses, en évitant de cette manière de troubler les voies digestives, que ces injections sont rassurantes et peuvent être administrées sans hésiter. »

La même année, *Da Costa* publie une observation d'anémie traitée avec succès par le fer dialysé.

Malade de 32 ans, non mariée, atteinte d'une affection pulmonaire ; n'ayant eu ni rhumatisme, ni fièvre paludéenne ; digestion bonne, pas d'insomnie, langue blanche, conjonctives pâles, oreilles exsangues, palpitations cardiaques, bruit humé dans les jugulaires, et arrêt complet des règles pendant trois mois.

La quantité de fer injecté est 15 gouttes diluées dans de l'eau pour commencer, et plus tard non diluées.

On alla jusqu'à 30 gouttes par jour pendant deux semaines.

Sous l'influence de cette médication, l'état général s'améliore avec rapidité. La digestion devient meilleure, le souffle vasculaire disparaît, la menstruation reparait et s'établit avec régularité.

L'auteur engage vivement ses confrères à tenter l'expérience dans les cas d'anémie pernicieuse.

En 1879, *Pick* de Coblenz fait paraître l'observation suivante :

Mme V. H., très anémique; à partir du 31 mai, on lui avait fait des injections nutritives de diverses substances.

Le 1^{er} juillet, on lui injecte à l'avant-bras droit une solution de saccharate de fer soluble.

Douleurs, dont la durée est assez limitée. L'appétit augmente. Le 6 juillet, injection de la même quantité de fer; mais, cette fois, pas d'absorption.

L'auteur fait quelques expériences sur des chiens et conclut que, si, dans des recherches ultérieures, il est démontré que ces injections ne produisent pas d'accidents généraux ni locaux, qu'elles sont bien absorbées, on pourra considérer ces injections comme un réel progrès obtenu sur la médication interne si longue et si incertaine des ferrugineux.

A la même date, nous relevons les travaux du professeur *Eulenburg* et de *Ciaramelli*. Ce dernier se servit du citrate de fer ammoniacal chez une femme luttant depuis sept ans contre une anémie intense. Quatre mois de bonne nourriture, d'exercice, d'air pur, de quinquina et de fer étaient restés sans effet; mais le fer n'avait jamais été retrouvé dans l'urine. Il injecta alors chaque jour 2 ou 3 grammes d'une solution d'un gramme d'ammonio-citrate de fer dans 20 grammes d'eau distillée. Après trois jours, les symptômes s'étaient amendés grandement. On retrouvait du reste très abondamment le fer dans l'urine.

En 1879, *Goldmann* se sert du pyrophosphate de

fer uni à l'albumine, et *Dœnitz* de Tokio, de l'albuminate de fer (solution de sesquichlorure de fer avec de l'albumine).

Neuss, en 1881, publie un travail intéressant, dans lequel il étudie les différentes préparations martiales employées par la voie sous-cutanée.

L'auteur constate que l'administration du fer par la bouche présente de grandes difficultés, et signale les désordres causés par les ferrugineux à l'intérieur. Il fait de plus remarquer que les grandes doses ne sont pas absorbées et sont par suite inutiles.

Il est cependant des cas où s'impose la nécessité d'introduire dans le sang des quantités plus grandes du médicament, et où l'on doit éviter l'action nocive des ferrugineux absorbés par la voie buccale.

C'est pour cette raison, ajoute *Neuss*, qu'on a recours à la méthode sous-cutanée qui, malgré quelques tentatives isolées d'auteurs célèbres, n'a pas encore été admise dans la pratique générale, ni même favorablement accueillie.

En 1882, nouvel ouvrage du professeur *Ciaramelli*. La même année, *Luton*, dans sa thérapeutique générale et spéciale, consacre un long article au fer et à la méthode hypodermique :

« Il y a une méthode dont le fer doit sortir triomphant, pour mettre hors de doute ses propriétés dynamiques et ne pas voir réduire son action thérapeutique à un fait purement topique exercé sur la muqueuse digestive, alors que, pris aux plus minimes doses, il colore les selles en noir par son sulfure, après que l'absorption l'a obstinément repoussé :

cette épreuve est celle de l'injection sous-cutanée.

« La difficulté de l'expérience résidait dans l'absence d'une préparation soluble qui ne fût pas irritante. Les quelques essais, entrepris par nous à ce point de vue, ne nous avaient pas réussi... lorsque les propriétés si remarquables du fer dialysé vinrent nous donner la solution du problème. »

L'auteur examine ensuite les effets généraux de l'injection.

« Les effets immédiats sont comparables à ceux d'un stimulant diffusible assez énergique : une sensation de chaleur, plutôt agréable que pénible, se répand dans tout le corps ; les artères battent fortement ; le visage s'empourpre, il y a entraînement cérébral, sur-activité de la pensée, besoin de mouvement, etc... En un mot, il y aurait lieu, à ce propos, d'admettre une sorte d'*ivresse ferrique* qui confine, du reste, à la fièvre proprement dite. »

Luton ne s'appesantit pas sur les effets consécutifs de ces injections ; il veut simplement montrer qu'il est possible d'employer le fer en injections sous-cutanées, au même titre que tant d'autres préparations solubles et diffusibles.

Il remarque que, « tandis que toute préparation ferrugineuse prise à l'intérieur constipe presque à coup sûr, sous l'influence du fer injecté sous la peau, il s'établit une grande facilité de garde-robes, sans que cette fois les matières soient colorées en noir. »

En 1883, *Glævecke* de Kiel fait paraître un mémoire concernant cette méthode.

Il a fait des injections de citrate de fer (en tout 250

chez dix malades. La seringue employée pour ces injections était soigneusement désinfectée avec de l'eau phéniquée.

« La solution ferrugineuse doit être limpide et de préparation récente. Au prix de ces précautions, les injections de fer sont bien tolérées, n'occasionnent qu'une sensation locale de brûlure assez modérée et qui ne dure pas plus de dix minutes; après quoi le siège de la piqûre reste douloureux à la pression pendant 24 heures. Mais jamais il n'est survenu d'infiltration ni d'abcès. »

L'auteur estime que la dose maxima de citrate de fer à injecter sous la peau chez un adulte est égale à 0 gr. 10; chez les enfants cette dose doit être moitié moindre. La solution est faite à 40 p. 100.

Si les doses employées étaient plus fortes on pourrait voir se produire des accidents d'intoxication : malaise général, puis vomissements avec prostration consécutive; accidents qui, du reste, n'ont qu'une durée très limitée.

Gleivecke dit avoir obtenu à l'aide de cette méthode des résultats très satisfaisants. Chez une jeune chlorotique, traitée exclusivement par les injections de fer, la richesse du sang en hémoglobine, qui était au début du traitement de 38 p. 100 du chiffre normal, s'élève à 82 p. 100 après 54 injections. En même temps, le poids du corps avait augmenté de 8 kilog.; réapparition des règles supprimées depuis huit mois.

Dans un autre cas d'anémie grave, consécutive à des gastrorrhagies, avec œdème et ascite, grande faiblesse du pouls, les injections de fer rendirent de pré-

cieux services ; les accidents hydropiques se dissipèrent en très peu de temps, et le malade ne tarda pas à se rétablir.

Dans deux cas de néphrite chronique, des injections de citrate de fer, pratiquées dans le but de restreindre l'albuminurie, eurent un plein succès. Le fer incorporé sous cette forme s'élimine en majeure partie par les reins.

En 1884, la question est reprise par *Rosenthal*. Il fait observer que les ferrugineux pris par la voie buccale troublent l'appétit et les fonctions digestives ; leur emploi doit donc être contre-indiqué chez les anémiques souffrant de l'estomac. Après avoir sacrifié des animaux soumis à l'expérimentation, l'auteur a retrouvé inaltérés les oxydes de fer sur les parois stomacales.

Les travaux de *Düsterhoff* et *Bubenow* montrent encore à quel point est troublée la digestion pepsique, quand on administre les martiaux par la bouche.

Dans ces cas, il ne faut pas hésiter à recourir à la méthode hypodermique.

La même année, *Vacchetta* étudie cliniquement et expérimentalement l'albuminate de fer. Il compare entre elles les méthodes interne, hypodermique, intrapéritonéale et intraveineuse.

Gauthier s'élève fortement contre le traitement martial interne, et lui refuse toute action thérapeutique dans les anémies essentielles.

Pour lui, le succès de la nouvelle méthode hypodermique vient de « l'inefficacité absolue du traitement interne par les martiaux ». Au contraire l'injection

sous la peau de préparations ferrugineuses a donné des résultats constants et indiscutables.

En raison de leur intérêt, nous reproduisons *in extenso* les deux observations de M. V. Gauthier.

Premier cas. — Un homme de 35 ans, paysan, souffrait depuis six ans de fièvre palustre, parce qu'en été il était employé dans la macération du chanvre, au lac du Patria (Vulturno), et, malgré la défense des médecins, il avait continué ce métier sous prétexte qu'il était très lucratif.

Finalement, en 1882, il fut obligé de quitter ce travail, parce que son organisme était réduit à un état misérable.

A la fièvre s'ajoutait un état anémique très marqué, un visage terreux, les forces complètement épuisées et l'appétit perdu.

Les médecins du pays lui firent prendre de la quinine, et, moyennant une meilleure alimentation et l'usage du drap froid, le malade, au bout de quatre mois, n'eut plus de fièvre et son appétit s'améliora un peu.

Au mois de janvier de cette année, j'eus l'occasion de voir cet homme pour la première fois, et il était dans l'état suivant : appareil du squelette (système osseux) plutôt bon ; dénutrition musculaire très marquée ; peau se laissant soulever en larges plis de couleur blanc sale, terreuse, les conjonctives oculaires et palpébrales pâles, les lèvres entièrement décolorées.

A l'auscultation, souffle anémique et bruit de roulement.

Il lui est impossible de faire une longue promenade, il se fatigue en montant les escaliers ; appétit quelquefois à peu près nul ; constipation habituelle, et quelquefois un peu de diarrhée.

Il n'avait plus de fièvre depuis deux mois, les médecins de son pays lui avaient fait prendre du fer Bravais avec de l'arsenic, et, au bout de deux mois de traitement, lui-même disait n'en avoir éprouvé aucun bien.

Tout au contraire, il commençait à accuser un poids à l'estomac et une sensation de feu.

Il n'avait jamais eu aucune maladie grave.

Une blennorrhagie lui dura plusieurs mois; les parents, quoique assez vieux, jouissent d'une bonne santé.

C'était un cas favorable à l'étude des injections hypodermiques de fer, et j'aurais avant tout voulu soumettre de nouveau le malade à un traitement interne; mais les conditions de santé étaient telles, qu'on ne pouvait tarder plus longtemps à chercher à améliorer l'état de ce malheureux.

Cependant, avant de commencer les injections, j'ai voulu compter les globules rouges du sang et analyser les urines, surtout en ce qui concerne le fer.

Le nombre des globules rouges au compte-globules de Hayem fut de 2.015.000 par millimètre cube, quelques-uns beaucoup plus grands qu'à l'état normal, jusqu'à ressembler à des leucocytes (cellules géantes de Hayem); beaucoup étaient un peu déformés sur leurs contours.

Dans les urines, il ne fut pas possible de trouver la moindre trace de fer, et j'ai répété deux jours de suite la même recherche pour être certain de l'exactitude de l'analyse.

9 janvier. — Je commençai les injections de citrate de fer ammoniacal à la dose de gr. 0,05 pour 1 gr. d'eau distillée.

Le 15. — J'examinai les urines, et c'est à peine si j'ai pu trouver des traces de fer au moyen du sulfo-cyanure de potassium et du ferro-cyanure après l'incinération de l'urine et la transformation du sel de fer à maxima.

Le malade ressentit une douleur intense pendant quelques heures à l'endroit de la piqûre; [quelques-unes de ces piqûres furent douloureuses pendant deux jours et plus.

En outre, il éprouvait une sensation de froid le long du dos, deux heures environ après l'injection, suivie d'une plus grande chaleur dans tout le corps.

Cela peut dépendre de l'action physiologique du fer. Tou-

tefois, ayant présent à l'esprit que ce malade avait eu des fièvres palustres, j'ai suspendu les injections pour chercher de quoi dépendait ce mouvement fébrile. Pendant quatre jours, il n'eut ni les frissons, ni la fièvre, et, le 20 janvier, je recommençai les injections.

Le jour suivant, le 21, il éprouva de nouveau un peu de frisson et de chaleur, et cette fois, je continuai, certain que ces phénomènes étaient dus au fer. Cependant, comme le malade ressentait trop de douleur des piqûres précédentes, quoique aucun point ne montrât de la tendance à suppurer, malgré l'application d'un cataplasme frais, je changeai la préparation et j'eus recours aux injections de fer Bravais, en commençant par 5 gouttes dans un gramme d'eau, ce qui équivalait environ à 0,025 de protoxyde. La douleur fut de plus courte durée, la sensation de froid ne reparut plus. Après trente injections, le malade était beaucoup mieux, la couleur terreuse du visage avait presque disparu; les lèvres étaient plus rosées; les forces étaient revenues; il se sentait, en effet, beaucoup plus fort; il était capable de faire une promenade sans se fatiguer immédiatement. Ayant même fait prendre au malade des amers pour qu'il mangeât avec plus d'appétit, il digérait facilement.

Le nombre des globules rouges était de 3.400.000 et, dans les urines, je trouvai 0,016 de fer.

Ici, je dois faire remarquer que, grâce aux injections qui furent tolérées, j'ai augmenté la quantité de fer jusqu'à 45 gouttes.

En présence d'un tel résultat, je continuai les injections jusqu'à la fin de février avec un très grand avantage pour le malade, qui parlait déjà de vouloir reprendre ses travaux de la campagne au commencement du printemps.

J'ai été obligé de suspendre, à cause de mon départ pour Naples, et le malade, d'après mes conseils, continua les amers aromatiques, et fit de l'hydrothérapie avec le drap froid.

De retour deux mois et demi après, environ à la moitié de mai, je revis le malade presque guéri.

Je recommençai les injections ; cependant, comme il était occupé aux travaux des champs, il ne pouvait plus suivre le traitement et venait tous les deux jours pour la médication.

Vers la fin de juin, le malade déclara ne pouvoir plus venir à la ville à cause de la moisson, et ainsi je suspendis le traitement.

La couleur du visage était normale, la nutrition presque parfaite, meilleure à son idée qu'elle ne l'avait jamais été ; plus d'affaiblissement ; le souffle de la jugulaire avait disparu entièrement ; l'appétit était très bon et la digestion excellente.

En outre, il allait à la selle régulièrement, tandis qu' auparavant il y avait interruption jusque pendant trois jours.

Je trouvai, dans les urines, 0 gr. 021 de fer.

Le nombre des globules était monté à 5.022.000.

Quoique, à la rigueur, il ne fût pas complètement guéri au bout de 66 injections, je n'eus pas de difficulté à lui faire suspendre le traitement, certain que, s'il continuait à se bien nourrir, il serait rétabli promptement.

Et, en effet, maintenant, il jouit d'une bonne santé et vaque à ses occupations comme avant sa maladie.

Deuxième cas. — Conception M..., 28 ans, femme de chambre, souffrait depuis un an d'inappétence et de douleurs à la région épigastrique, plus fortes spécialement après les repas.

Epreuve de la fatigue en montant les escaliers, des palpitations au plus léger mouvement, à la moindre émotion. Elle est faible et incapable de toute occupation. Constipation opiniâtre, et une selle à peine tous les 3 ou 4 jours. Les menstrues irrégulières, quelquefois avancées ou, au contraire, retardées et quelquefois tellement abondantes qu'elles constituaient une véritable hémorrhagie. D'autres

fois, diminuées, mais précédées de douleurs assez fortes pour provoquer presque une syncope.

Développement du squelette normal, nutrition bonne, pannicule adipeux assez développé pour donner une belle apparence aux formes plastiques.

La peau, d'une couleur blanc jaunâtre, les lèvres et les muqueuses pâles, léger souffle anémique, pouls petit et faible.

Rougeur aux pommettes suivie, après la moindre émotion, d'une pâleur marquée. Excitabilité augmentée, insomnie et sentiments de suffocation fréquents durant la nuit.

Après la mort du mari, survenue il y a 3 ans, accouche d'un enfant qui meurt peu de temps après. A cette occasion, elle eut une hémorrhagie très forte qui l'affaiblit beaucoup. Une fois rétablie, comme elle avait beaucoup de lait, on lui conseilla d'aller à l'Annonciade comme nourrice. Elle avait, du reste, une bonne santé, quoique de constitution lymphatique. A cause de l'abondance du lait, on lui donna deux enfants en même temps, et quelquefois trois.

Un an après, malaise général, inappétence, céphalalgies, troubles de la menstruation.

Elle sort de l'hôpital et se place comme femme de chambre...

... Je vis qu'il s'agissait d'une chlorotique compliquée d'épuisement nerveux; je la soumis au traitement des injections de fer. Elle n'avait jamais suivi de traitement interne par le fer, et je voulus voir si l'on pouvait obtenir quelques résultats par cette voie.

Le nombre des globules s'élevait à 3.131.000; dans les urines, pas de traces de fer.

Je commençai le traitement interne par 5 gouttes de fer Bravais, le 15 juin, avec un paquet de strychnine le matin et des gouttes amères avant le repas.

Le 30 juin, ne pouvant rien relever à l'aspect général, ni aux différents symptômes qu'elle présentait, j'examinai

de nouveau le sang et je trouvai le même nombre de globules ; dans les urines, pas de traces de fer.

Le 1^{er} juillet, je commençai les injections et voulant voir l'action locale du citrate de fer, qui réussissait si bien au professeur Ciaramelli, j'employai la même solution de gr. 0,05 de citrate de fer, dans 1 gr. d'eau distillée.

J'observai également la douleur de la piqûre qui durait plus de 24 heures, si bien que la malade refusait de se soumettre à cette méthode de traitement. J'observai aussi cette sensation de froid dans le cours de la journée.

Après huit jours de ce traitement, j'employai le fer Bravais en commençant par 8 gouttes et les phénomènes précédents cessèrent. La malade ne suivit pas exactement ce traitement ; elle n'eut que 14 injections jusqu'au 20 juillet, jour où elle dut cesser à cause de l'apparition des règles.

Cependant, celles-ci furent moins abondantes qu'à l'ordinaire, elles durèrent quatre jours et non pas sept ou huit comme auparavant ; en outre, les douleurs, avant et après, furent beaucoup plus légères.

Malgré un nombre si petit d'injections, la malade se sentait déjà plus forte... Les injections furent reprises le 25 juillet et continuées jusqu'au 23 août, avec quelques jours d'intervalle.

Le nombre des globules rouges, à cette époque, monte à 4,960.000.

Les souffles avaient disparu... appétit bon, digestions normales ; toutes les 24 heures une selle.

Les règles reviennent une seconde fois, tout à fait normales.

La malade refusa de continuer le traitement qui fut suspendu.

Jusqu'aujourd'hui, elle se trouve parfaitement bien et s'occupe de ses travaux.

Pour M. V. Gauthier, la voie sous-cutanée est sans contredit supérieure à la voie interne. La première

agit rapidement, la seconde ne réussit pas dans la majorité des cas.

En outre, avec les injections, on fait pénétrer dans l'organisme une plus grande quantité de fer que par l'estomac; une quantité toujours supérieure circule dans le sang.

C'est pourquoi, soit par la combinaison des globules rouges, soit par oxydation, soit par l'influence des nerfs (qui, pour l'auteur et le professeur Ciaramelli, doivent avoir aussi une influence sur ce processus), c'est pourquoi le nombre des globules augmente et même rapidement; et ce résultat n'étant pas transitoire, il faut admettre que les organes hématopoiétiques se trouvent continuellement en contact avec une certaine quantité de ce fer, puisque le fer s'élimine lentement.

Deux jours après avoir cessé le fer, et trois jours après la suppression des injections chez le premier malade, ces organes acquièrent de nouveau leur activité fonctionnelle qui avait diminué auparavant plus ou moins, suivant l'état du malade.

Tandis qu'avec la médication interne, si même la muqueuse gastrique fonctionne bien, la quantité d'albuminate soluble qui se forme étant petite, la quantité de fer circulant dans le sang sera très petite, et par conséquent les organes fondateurs des globules rouges en sentiront moins l'influence, d'où ce traitement interne qui dure des années.

En 1885, le Dr *Chiara* fait paraître les résultats de ses travaux sur l'administration hypodermique du fer dans la cure des anémies. L'auteur a recherché quelle

était la préparation ferrugineuse la mieux tolérée et la plus facilement absorbée par l'organisme, quelle était la meilleure voie pour l'introduire dans le sang. Chiara rapporte l'observation suivante :

Paysanne de 55 ans, atteinte [d'une endo-métrite granuleuse avec métrorragies fréquentes. La malade présentait des signes très accusés d'anémie.

Un degré prononcé d'atonie gastro-intestinale, intolérance stomacale, dégoût des aliments proscrivait l'administration du fer par la bouche. La voie hypodermique peut seule, suivant l'auteur, être employée.

L'examen du sang, d'après la méthode de Hayem, donne :

Globules rouges.....	1,302,000
Globules blancs.....	5,425

La préparation choisie est le citrate de fer, à la dose de 0 gr. 10 p. 1 gr. d'eau distillée de laurier-cerise.

Les injections, au nombre de deux par jour, sont pratiquées dans la région fessière aussi profondément que possible.

Après vingt jours, nouvel examen du sang, qui donne :

Globules rouges.....	3,503,000
Globules blancs.....	6,200

La menstruation, jusqu'alors irrégulière, s'améliore rapidement.

L'importance de l'observation et le bon résultat encouragent à expérimenter cette méthode dans les cas d'anémie grave associée aux lésions gastro-intestinales, cas dans lesquels aucune préparation ferrugineuse ne peut être tolérée.

Binz et *Nasse* recommandent l'emploi des injec-

lions hypodermiques des martiaux dans les cas de maladies mentales.

En 1886, le Dr *Ludovic-Hirschfeld* examine les différentes préparations ferrugineuses employées. Il reproche aux injections sous-cutanées d'être douloureuses. Actuellement, dit-il, il n'existe aucune préparation qui réalise toutes les conditions désirables pour ces injections.

Puis viennent les travaux de *Gonzalez* de Segovia, de *Skjelderup*, de *Losio*, de *Novi*.

Zaleski fait paraître le résultat de ses expériences sur les animaux. L'auteur a dosé le fer dans les différents organes chez des animaux soumis au jeûne, dont les uns étaient privés de fer et les autres étaient soumis à des injections intraveineuses de fer.

Nous résumons deux des observations publiées :

Deux lapins, A et B, et deux chats, C et D, sont soumis au jeûne. A et C ne reçoivent pas de fer. B : injection intraveineuse de 0,0096 de fer. D : injection intraveineuse de 0,0560 de fer.

L'auteur a recherché le pourcentage de fer dans le résidu sec de plusieurs organes primitivement rendus exsangues.

	A	B	C	D
Sang.....	»	»	0,1885	0,2425
Reins.....	0,1490	0,1652	0,0800	0,0617
Foie	0,0998	0,1723	0,0431	0,0895
Estomac.....	0,0830	0,0693	0,0526	0,0418
Intestin grêle.....	0,1632	0,1688	0,0188	0,0181
Gros intestin.....	0,0946	0,0972		
Muscles du bassin et des lombes	»	»	0,0206	0,0073
Os et moëlle des os.....	»	»	0,0438	0,0325

Zaleski insiste sur les différences considérables fournies par l'analyse du foie.

Dans la *Semaine Médicale* de 1888 paraît un article du professeur *Lépine*, sur la médication ferrugineuse. Nous reproduisons textuellement les paroles du maître lyonnais.

« Le fer ingéré sous forme pharmaceutique est-il absorbé ? Cette question a été, comme on sait, maintes fois agitée, et plusieurs expérimentateurs, prenant en considération les deux faits suivants : 1^o Qu'on retrouve dans les fèces une quantité de fer à peu près égale à celle qui a été ingérée sous forme médicamenteuse et 2^o qu'on ne peut constater dans l'urine une fort notable augmentation de ce métal, ont nié qu'il fût résorbé par la muqueuse gastro-intestinale.

Cette conclusion cependant n'est pas forcée, car il se pourrait que le fer fût absorbé par l'estomac et que son élimination se fit à la fois par la bile et par la muqueuse intestinale. Mais, à en juger par les résultats des expériences de Glœvecke et de celles plus récentes de Zaleski, il semble prouvé que l'élimination du fer de l'économie n'a pas lieu par cette dernière voie, de sorte que les deux arguments que j'invoquais plus haut, à savoir la présence de beaucoup de fer dans les fèces et l'absence d'une notable quantité de ce métal dans l'urine, après ingestion de fer médicamenteux, conservent toute leur valeur.

On ne peut, cependant, nier l'augmentation du fer dans le sang après un traitement ferrugineux, au moins chez les chlorotiques. Mais elle ne prouve pas

l'absorption du fer médicamenteux, car nos aliments renferment une très notable quantité de fer : environ 60 milligrammes, d'après Boussingault, seraient ainsi chaque jour ingérés, — je ne dis pas absorbés. — Or, il suffit que, de ces 60 milligrammes, une plus forte proportion que d'habitude soit résorbée pendant quelques semaines pour que le fer augmente dans le sang.

Pourquoi, chez les chlorotiques, une grande partie du fer des aliments échappe-t-elle à l'absorption ? C'est, dit le professeur Bunge, parce que, pour être absorbé par le tube digestif, le fer doit faire partie intégrante d'une molécule organique, et que, chez les chlorotiques, celle-ci est décomposée dans l'intestin, notamment par des sulfures. Le problème de l'absorption du fer se trouve donc réduit à celui de l'intégrité du fer organique dans l'intestin. Or, le fer médicamenteux aurait précisément l'avantage de s'opposer à la formation des sulfures et de *protéger* ainsi le fer organique.

Je ne sais si cette ingénieuse théorie est rigoureusement exacte, et si le fer organique est aussi incapable, que le croit M. Bunge, de pénétrer l'épithélium intestinal. En tous cas, si, par injections sous-cutanées, on fait pénétrer du fer médicamenteux dans l'économie, il semble que ce fer ne soit pas sans utilité, et qu'il puisse, lui aussi, contribuer à la formation d'hémoglobine. C'est du moins ce que permet de supposer le succès au moins relatif d'injections sous-cutanées de citrate ou de pyrophosphate de fer. En admettant que l'idée, déjà ancienne, de la non résorption du fer inor-

ganique soit, en grande partie, conforme à la réalité, il convient de ne pas la pousser à l'extrême. »

Le professeur Lépine a recours aux injections hypodermiques de citrate de fer ammoniacal dans les cas d'anémie grave ou d'anémie compliquée d'intolérance gastro-intestinale.

Les travaux et les observations se succèdent, avec les noms de *Coppola, Magagni, Buongiovanni, Oddi, Lebesgue, Rummo, Dori, Forlanini*, etc.

Les expérimentateurs vont plus loin et en arrivent à proposer les injections intraveineuses. Mais les dangers, que fait courir cette dernière méthode, ont soulevé contre elle de nombreuses objections.

Nous citerons rapidement les principaux auteurs qui se sont occupés des injections intraveineuses, mais sans trop nous arrêter sur cette question qui sort un peu de notre sujet et nous entraînerait bien trop loin.

En 1895, le professeur *A. Riva*, sans repousser l'injection hypodermique, à laquelle il reconnaît son utilité, semble toutefois lui préférer l'injection faite par la voie intraveineuse et la propose comme une voie excellente pour l'introduction du métal.

Cette idée a été acceptée par les uns, combattue par les autres et principalement par *Poggi*, qui l'a attaquée avec violence.

La question, pour le professeur Riva, se présente sous une double face : elle se rapporte d'un côté à la façon dont se comporte le sang en présence du fer, et de l'autre côté à l'introduction dans la cure de la chlorose des injections intraveineuses de fer.

La première question semble résolue par les résul-

lats des expériences faites sur des animaux; ces résultats sont précis et constants, et ne laissent substituer aucun doute.

Pourquoi préférer la voie intraveineuse à toute autre? A dose convenable, toutes les voies sont bonnes: le résultat final est le même. Mais la voie intraveineuse permet au médicament d'agir d'une façon plus prompte et plus efficace, et doit être préférée dans les cas graves, où l'on observe de l'intolérance gastrique.

Comparant ensuite l'action du fer et celle de l'arsenic, le professeur Riva fait observer que le premier augmente la quantité d'hémoglobine, tandis que le second élève le nombre des globules. Le fer devient donc le médicament principal de la chlorose, où c'est surtout la quantité d'hémoglobine qui fait défaut. Dans la pratique privée, ajoute l'auteur, il ne faudra avoir recours aux injections intraveineuses que dans les cas de nécessité; pourtant M. Riva a fait sans inconvénient ces injections chez des malades qui continuaient leur vie ordinaire.

Le docteur *Consigli* arrive aux conclusions suivantes :

Les injections intraveineuses de citrate de fer ammoniacal augmentent la quantité d'hémoglobine.

1 milligramme d'arséniate de soude, pour une injection, ne produit aucun trouble et fait monter rapidement le nombre des globules rouges.

Consigli présente deux chlorotiques graves, soumises à des injections intraveineuses, à dose très élevée, de citrate de fer ammoniacal. L'hémoglobine augmenta,

mais le nombre des érythrocytes resta à peu près le même.

Aporti se range à cette opinion et publie les observations de plusieurs malades soumis aux injections intraveineuses de citrate ammoniacal avec ou sans arsenic.

La voie intraveineuse n'est pas sans inconvénient. Après l'injection se produisent des phénomènes d'intoxication. Ces auteurs conseillent la méthode surtout quand la muqueuse gastro-intestinale fait preuve d'intolérance vis-à-vis des ferrugineux.

Riva-Rocci, à qui l'on doit une des meilleures études sur les injections des sels de fer (1896), se montre disposé à admettre l'existence d'une pléthore séreuse dans un certain groupe d'anémies. Les injections ferrugineuses auraient pour effet d'abaisser la quantité d'eau, et, par suite, la masse du sang, et d'amener un épaissement du liquide sanguin. La rapide augmentation d'hémoglobine obtenue par les injections ne doit être attribuée qu'à une variation momentanée dans le bilan de l'eau des sujets anémiés.

En admettant cet épaissement du sang, il est naturel de penser que la valeur globulaire ne devra pas changer. Les expériences de *Consigli* et d'*Aporti* montrent qu'il y a augmentation de la quantité d'hémoglobine et de la valeur globulaire, alors que le nombre des érythrocytes se maintient à peu près invariable. L'hypothèse de *Riva-Rocci* ne peut lutter contre les objections nées de l'examen des faits signalés par ces auteurs.

Aporti, traitant des malades par l'arsenic et d'autres

par le citrate de fer ammoniacal, fait remarquer que le premier de ces médicaments augmente le nombre des globules et le second, la quantité d'hémoglobine.

Cependant on admet actuellement que le nombre des globules rouges augmente sous l'influence des injections ferrugineuses, et on oppose à l'opinion, émise tout d'abord par Riva, quelques chiffres que nous croyons opportun de rapporter :

1 Néphrite.....	2.792.000	après 24 inj.	3.368.000.
2 Chlorose.....	2.532.000	— 27 —	5.400.000.
3 Métorrhagie.....	2.400.000	— 46 —	2.300.000.
4 Splénomégalie.....	1.700.000	— 20 —	4.500.000.
5 Chlorose.....	3.000.000	— 54 —	4.470.000.
6 Chlorose.....	3.000.000	— 27 —	3.642.000.

En 1900, paraît l'ouvrage du professeur *P. Grocco*, de Florence. L'auteur examine et compare entre elles les injections intraveineuses et les injections hypodermiques. Pour lui, non seulement les premières ne devront pas être préférées aux secondes, mais elles ne seront pas introduites dans l'exercice de la pratique.

Le professeur Grocco relève les trois principales objections qui sont adressées à la méthode sous-cutanée.

1^o Le fer médicamenteux doit passer par le tube digestif pour fixer l'hydrogène sulfuré et le soufre des sulfures alcalins, empêcher leur action sur le fer alimentaire, organique, le seul assimilable, et permettre l'absorption de ce dernier (Théorie de Bunge).

2^o Pour expliquer l'action curative du fer, on a attribué une grande importance à son action directe

et stimulante sur la muqueuse gastro-intestinale, ce qui ferait écarter l'emploi des injections hypodermiques (Buckheim, Kobert, etc.).

3^o Enfin il convient d'ajouter que les injections sous-cutanées des ferrugineux provoquent des phénomènes d'intolérance.

Telles sont les principales accusations faites à la méthode hypodermique. Et beaucoup partagent ces idées, surtout parmi les auteurs français (Hayem, etc.). D'autres se posent en adversaires des injections sous-cutanées. *Stokvis* déclare qu'il ne peut les recommander. *Bernatzik* et *Vogl*, dans leur traité, se limitent à signaler incidemment les injections hypodermiques de fer, comme ayant donné quelques succès à *Ziemssen* dans certains cas d'anémie pernicieuse. *Bufalini* en parle avec peu de faveur. *Luzet* écrit que le citrate de fer et le pyrophosphatesodique, composés non assimilables, n'agissent que pour pigmenter les tissus et enflammer les reins.

Les recherches multiples faites sur cette médication permettent de répondre à ces objections.

1^o La théorie de Bunge est erronée. Les travaux de Cervello, Waller, Coppola, Kunkel, Woltering, Berry, Macallum, Gaul, Hockhaus, Quincke, Harj, Swiski, etc., démontrent que l'intestin n'absorbe en réalité aucun fer inorganique. Aporti, en injectant des sels de fer dans les veines d'animaux anémiés par des saignées répétées et privés de fer alimentaire, a vu augmenter rapidement la quantité d'hémoglobine, alors que les ingestions des ferrugineux n'avaient amené aucune amélioration.

2° L'action directe et stimulante du fer sur la muqueuse gastro-intestinale soulève une objection peu sérieuse. La plupart du temps, en effet, le fer n'est pas toléré par la voie digestive.

3° Enfin il est très vrai que, dans certain cas, les préparations de fer soient mal supportées sous la peau, produisent de vives douleurs, du gonflement de la région... ou des symptômes d'intolérance générale tels que : prostration des forces, éblouissement et céphalalgies, brouillard de la vue, vertige, syncope, crampes gastriques, vomissements, douleurs intestinales, diarrhée et mouvement fébrile (phénomènes qui prouvent bien l'absorption du médicament). Mais il n'est pas juste de proscrire une méthode qui a déjà fait ses preuves : et puis, en réalité, les cas d'intolérance sont excessivement rares, et non suivis de conséquences fâcheuses. Cette idiosyncrasie se retrouve pour beaucoup d'autres médicaments qu'on ne laisse de côté que dans ces conditions particulières.

L'auteur a appliqué la méthode hypodermique dans sa clinique et sa clientèle privée.

En 1887, à Pise, le professeur Grocco traite par ce moyen une chloro-anémique qui avait pris jusqu'alors des ferrugineux par la voie buccale. La patiente fut améliorée rapidement.

A Livourne, cette cure devint très populaire, à la suite d'un succès rapide remporté sur la fille d'un médecin.

En 1891, cette méthode d'abord combattue se vulgarise peu à peu à Florence, et M. Grocco, outre son autorité et sa compétence, apporte à ce mode de trai-

tement les résultats que lui ont fournis quinze années d'expériences personnelles.

L'auteur adopte de préférence pour ses injections le citrate de fer ammoniacal vert de Merck, le pyrophosphate ferrosodique, et l'albuminate de fer.

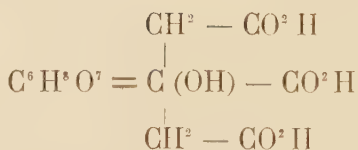
Actuellement, en Italie, pas un médecin n'ignore le traitement par les injections hypodermiques. Le sel le plus ordinairement employé est le citrate de fer ammoniacal vert de Merck, dont nous allons essayer de faire l'étude au point de vue chimique et clinique.

CHAPITRE II

Etude Chimique

FORMULES

L'acide citrique,



agissant sur un métal, donne des sels qui sont mono, bi ou tri-métalliques :



Lorsqu'on fait bouillir du fer avec de l'acide citrique, il se dégage H et l'on obtient le sel bi-métallique.



« Quand on épuise l'action d'une solution aqueuse d'acide citrique sur du fer divisé, la liqueur filtrée,

(1) MÉHU. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1873.

additionnée de deux à trois fois son volume d'alcool donne à peine un léger trouble. Si, au contraire, la liqueur est encore très acide, le précipité est plus volumineux, floconneux, blanchâtre. Cette masse molle se laisse aisément laver dans l'eau tiède par malaxation; exposée à l'air, elle verdit, devient vert foncé, puis d'un vert noirâtre, quand on la dessèche à 100°.

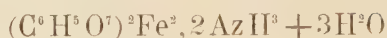
« On n'obtient jamais par ce procédé qu'une très petite quantité de citrate triferreux plus ou moins suroxydé, mélangé à des proportions variées de citrate biferreux; il donne 30 à 37 p. 100 de sesquioxyle de fer anhydre, après qu'on l'a desséché à 100°... »

En soumettant à une ébullition soutenue dans un matras de verre un mélange de pointes fines de fil de fer, d'acide citrique et d'eau, à poids à peu près égaux, il se dégage H, et l'on obtient du citrate de protoxyde de fer parfaitement blanc, sablonneux, cristallin, dense et pourtant facile à séparer de l'excès de fer. Ce sel peut être recueilli sur une toile et lavé rapidement à l'eau bouillante.

Le fer est attaqué facilement par l'acide citrique. Les cristaux de protocitrate de fer sont assez volumineux. Ils sont solubles dans l'eau. Leur solution aqueuse saturée à chaud ne dépose pas de cristaux en refroidissant. L'alcool trouble à peine cette solution saturée de citrate biferreux sans excès d'acide. La lumière solaire directe les colore en rouge à la surface, mais cette oxydation pénètre très peu la masse; elle est d'ailleurs fort lente.

Le citrate de protoxyde de fer se dissout immédiatement dans l'ammoniaque liquide, en produisant

un grand dégagement de chaleur. Il se forme :



Cette dissolution est plus avide d'oxygène que celle de citrate biferreux. La liqueur tout d'abord verdâtre foncée, presque noire en masse, jaunit assez rapidement sur ses bords. L'état liquide favorise encore l'oxydation : il suffit d'étaler la solution ammoniacale sur des assiettes plates, pour qu'en deux jours l'oxydation soit complète. La dessiccation à l'air ou à l'étuve donne alors de belles paillettes de citrate de sesquioxyde de fer et d'ammoniaque, d'une composition constante, d'une solubilité parfaite et d'une conservation facile. Si l'oxydation avait été incomplète, les paillettes auraient une couleur verdâtre. Ce citrate intermédiaire se conserve bien. C'est un citrate de peroxyde de fer et d'ammoniaque avec un excès d'acide citrique.

On évitera l'emploi des sels ferriques en injections sous-cutanées ; ils sont mal supportés et produisent un état que Luton a désigné sous le nom d'ivresse ferrique. Les sels ferreux, au contraire, sont bien tolérés et beaucoup mieux assimilés. Il faut, pour la cure hypodermique, un composé de fer au degré d'oxydation le plus bas possible. On laissera donc de côté le sel rouge (1) pour employer le citrate de peroxyde de fer et d'ammoniaque que l'on désigne plus couramment sous le nom de citrate ferreux ammoniacal vert de Merck.

Le sel vert, à l'état solide, se présente sous forme de

(1) Le professeur Gilbert condamne l'emploi du citrate rouge ; mais il ne fait aucune mention du citrate vert, que l'on ne trouve pas en France. *Bulletin médical*, novembre 1902.

paillettes qui s'oxydent rapidement à la lumière, se colorent en brun rouge et se transforment en paillettes de citrate de sesquioxyde de fer et d'ammoniaque.

Pour éviter cette oxydation, on prépare la solution à la lumière rouge.

Le liquide ne reste pas stérile. Il offre aux microorganismes un milieu de culture très favorable et finit par brunir au bout de quelques semaines même dans les flacons les mieux bouchés. En Italie, les pharmaciens, après avoir préparé leur solution à la lumière rouge, la débitent en ampoules d'un gramme de liquide. C'est, du reste, le procédé que nous avons vu employer dans le service de Monsieur le professeur Lépine, où l'on enferme dans des tubes stérilisés et fermés à la lampe la solution de citrate de fer (rouge) en quantité suffisante pour une injection.

Cette méthode présente un grand inconvénient : elle renchérit notablement les cures. Elle n'est heureusement pas indispensable. En effet, d'après les observations de M. *Münstermann*, pharmacien à Florence, l'adjonction de deux millièmes d'acide phénique pur stérilise le liquide, le conserve vierge de tout germe pendant six à huit mois et l'empêche de se troubler et de brunir.

Cependant il est certaines précautions dont on ne devra jamais se départir. On évitera de plonger la pointe de la seringue de Pravaz dans le grand flacon contenant les 100 ou 200 grammes de la solution. On versera dans un flacon plus petit, avec bouchon à l'émeri, les 5 ou 10 grammes dont on a besoin pour l'usage courant et l'on ne puisera que dans ce flacon.

Ce dernier sera lavé et séché au feu tous les trois ou quatre jours.

Formule courante pour 100 injections :

Citrate de fer ammoniacal vert de Merck.....	gr.	40
Acide phénique pur.....		0,20
Eau distillée stérilisée.....		100

La solution une fois faite ne craint pas la lumière.

En cas d'inappétence, on additionnera la formule précédente de :

Arséniate de soude.....	gr.	0,10
-------------------------	-----	------

ou bien de

Sulfate de strychnine.....		0,10
----------------------------	--	------

soit un milligramme de chacun de ces corps par injection.

CHAPITRE III

Étude clinique

1° Mode opératoire

L'injection de citrate de fer ammoniacal vert peut se faire indifféremment soit dans la hanche, soit dans la cuisse, soit dans l'épaule.

Le citrate vert, nous l'avons dit, permet aux agents infectieux de se développer avec une grande rapidité. Après avoir pris les précautions ci-dessus énumérées pour la conservation du liquide stérile, il faudra, en faisant l'injection, éviter d'introduire des germes dans l'organisme.

La partie choisie pour la piqûre doit être désinfectée soigneusement, de préférence à l'aide du sublimé. Puis la peau étant soulevée et pressée entre les doigts de l'opérateur, on la pique perpendiculairement de façon à ne pas traverser le derme obliquement.

Ce dernier procédé cause en effet une douleur assez vive et expose davantage à blesser des vaisseaux.

Une fois l'injection faite, on maintiendra pendant quelque temps sur la piqûre un tampon d'ouate imbibé de sublimé.

Modifications apportées par M. Emilio Levier. — L'absorption du sel de fer est très rapide et presque toujours accompagnée de phénomènes généraux, qui sont l'indice d'une véritable intoxication. C'est ainsi que l'on peut constater de la congestion de la face, des vertiges, des nausées, et parfois même, bien que très rarement, des vomissements.

Ces troubles, d'intensité extrêmement variables selon les tempéraments individuels, et, d'après les observations de M. E. Levier, insignifiants dans le bon tiers ou la moitié des cas, ne durent guère au-delà d'une limite de 10 à 15 minutes.

Il faut, pendant ces 15 minutes, que les malades observent un repos complet, jusqu'à ce que la couleur de la face soit redevenue normale.

Les praticiens italiens recommandent cependant, avec le professeur Grocco, de masser la partie injectée pour hâter l'absorption du sel de fer. Ce procédé, d'ailleurs fort douloureux, hâte en effet l'absorption, mais partant l'intoxication.

M. E. Levier dit se trouver bien de l'absence de massage. Il a vu des malades vomir et se sentir très mal à la suite de cette opération, qui ne présentaient plus ces phénomènes quand on s'abstenait de les masser.

Pour éviter l'apparition de ces symptômes avec plus de certitude, M. Levier recommande l'emploi du

chlorure d'éthyle avant l'injection. Un jet de chlorure d'éthyle, en glaçant les tissus, retarde l'absorption et diminue par suite les chances d'intoxication. Ce procédé a, en outre, l'avantage d'agir contre la douleur. Il n'enlève pas cependant toute sensibilité, car, si la pénétration de l'aiguille ne se perçoit plus, la pénétration du liquide provoque encore une douleur légère. On peut rendre cette douleur insignifiante en poussant l'injection avec lenteur et sans brusquerie.

A défaut de chlorure d'éthyle, l'éther rendra les mêmes services.

On peut rencontrer des tempéraments sur lesquels le citrate vert ne produit ni douleur, ni phénomènes d'intoxication. Cette circonstance seule permettra de laisser de côté le procédé de M. Emilio Levier.

Quant à la trace laissée par la piqure, elle disparaît très-rapidement au bout de deux ou trois jours, quand toutes les précautions antiseptiques ont été rigoureusement observées.

La dose habituelle est de 0,10 centigrammes de sel vert. C'est la dose que contient un gramme, que contient une seringue de Pravaz. On ne débutera pas par cette dose massive. On commencera par 0,05 centigrammes de sel, c'est-à-dire cinq divisions de la seringue. Le lendemain, on injectera 0,06 centigrammes et ainsi de suite jusqu'à ce qu'on soit arrivé à dix divisions de la seringue représentant par conséquent 0,10 centigrammes de citrate.

Si cependant à 0,07 ou 0,08 centigrammes, on observe une réaction exagérée, des nausées très fortes, on s'arrêtera pendant un certain temps à cette dose, pour

ne l'augmenter que lorsqu'elle sera complètement tolérée.

Quelques autres petites précautions doivent encore être observées. Ne jamais faire d'injections après les repas, à estomac plein, mais une ou deux heures avant les repas, de midi ou du soir; éviter de laisser aux malades, pendant quinze à vingt minutes, des vêtements serrés à la taille, et, chez les femmes, suspendre le traitement au moment des règles.

2^e Observations

OSERVATION I (personnelle)

M^{lle} Jeanne F..., lingère. 23 ans.

Entrée le 30 mai 1902, à l'Hôtel-Dieu de Lyon, 1^{re} salle des femmes. Service de M. le D^r Chappet.

De 13 à 16 ans réglée très régulièrement. Depuis 5 ans, anémie très prononcée. Jusqu'ici la malade n'a suivi aucun traitement.

Elle se présente avec un facies pâle et décoloré, des muqueuses blanches. Dyspnée et palpitations après le plus léger effort. Souffles systoliques à l'orifice aortique et dans la région mésocardiaque. Souffle oculaire. Bruit de diable dans les veines du cou. Pas d'albumine dans les urines.

Le 2 juin, nous commençons le traitement par les piqûres de citrate vert. Nous débutons par 0,05 centigrammes et arrivons le 7 juin à 0,10 centigrammes sans avoir observé de phénomènes d'intoxication. Les palpitations et l'es-soufflement disparaissent très rapidement au bout de 10 piqûres. Nous continuons jusqu'au 26 juin, soit 24 piqûres. A

cette époque retour des règles avec leurs caractères normaux. Les souffles ont disparu, les muqueuses se sont recolorées. Nous cessons le traitement jusqu'au 30. Aucun changement n'est survenu dans l'état de la malade.

Nous n'avons jamais observé de constipation.

Piqûres du 1^{er} au 6 juillet. Le 7, Mlle Jeanne F. quitte la 1^{re} salle des femmes. Total des piqûres : 30.

Dans les cas très graves, très invétérés, il ne faut pas espérer obtenir la guérison comme dans les cas ordinaires au bout de 30 à 40 piqûres. On observe des rechûtes, heureusement fort rares, et on devra alors faire une seconde, parfois même, mais exceptionnellement, une troisième série de 20 à 30 injections.

Comme exemple d'un cas grave traité par les injections de citrate vert, M. E. Levier nous communique l'observation suivante.

ORSEVATION II (M. E. LEVIER)

Mlle X.... 27 ans, habitant la Russie. Anémique et neurasthénique depuis 5 à 6 ans. Cette malade est d'une faiblesse extrême et passe des mois entiers inerte sur son canapé. Jadis excellente cantatrice, elle est atteinte d'aphonie anémique. On l'envoie en Italie passer tous ses hivers.

Appelé, dit M. E. Levier, à lui donner mes soins, j'essaie sur elle tous les toniques, l'électricité, la gymnastique de chambre, un peu d'hydrothérapie. Nous n'obtenons aucun résultat appréciable.

De guerre lasse, je lui propose les injections de citrate vert, mais sans conviction, par suite des jugements très défavorables à cette méthode que j'avais lus dans mes gazettes médicales allemandes. Nous allons de l'avant avec les piqûres pendant près de deux mois. Il y a progrès, mais progrès peu brillant.

J'interromps pendant quelques semaines ; récédive.

Je recommence. Encore deux séries jusqu'au printemps.

En tout, environ 120 à 130 injections, réparties sur six mois.

La convalescente, elle l'était enfin ! repart pour la Russie, me donne de bonnes nouvelles, m'écrit qu'elle prend des forces à vue d'œil et que sa voix est revenue.

L'hiver suivant j'apprends par mes amis de ... (Suisse) que Mlle X... fait les délices de la société avec sa superbe voix, qu'elle se porte admirablement, danse, grimpe, etc.

Les nouvelles, toujours excellentes, continuent jusqu'en 1899; depuis lors, je l'ai perdue de vue. Le traitement datait de 1897.

OBSERVATION III

(M. E. LEVIER)

M. Z..., de Helsingfors (Finlande), peintre, 40 ans ; anémie grave à forme nerveusé, neurasthénique. A dû laisser ses pinceaux depuis un an. Est incapable d'aucun effort intellectuel. Pas d'alcoolisme, pas d'excès vénériens, pas de syphilis. Est venu se reposer en Italie et n'a plus que dix jours à se soigner à Florence avant de retourner chez lui pour la bonne saison. A déjà consulté de nombreux médecins. Je lui pratique les injections de fer pendant six jours. Les trois derniers jours il se les fait lui-même, sous ma direction, dans le haut de la cuisse droite. Il emporte seringue et solution à Helsingfors ; ne se sert pas de chlorure d'éthyle.

Au bout de deux mois, il m'écrit qu'il s'est fait 50 injections, que sa santé est en train de revenir, que, maintenant, il ne se piquera plus que tous les deux ou trois jours en espaçant de plus en plus les piqûres jusqu'à complète guérison.

Plus tard nouvelle lettre, où il m'annonce qu'il travaille au chevalet 6 à 8 heures par jour.

Il promet de m'écrire en cas de rechûte et ne m'a pas encore fait savoir que sa santé fût compromise.

OBSERVATION IV

(M. E. LEVIER)

Mme O..., à Florence. En 1898, anémie avec tous ses syndrômes les plus typiques — Stérile, bien que mariée depuis 7 ans avec un homme jeune et beau.

Injectons, pendant 40 jours, les dernières régulièrement suivies de forts vomissements excessivement pénibles.

La malade n'en persiste pas moins, guérit, devient enceinte au bout de deux mois et demi, accouche heureusement, et est aujourd'hui mère de 2 enfants bien portants.

A pris de l'emboupoint et n'a plus jamais présenté de symptômes anémiques.

OBSERVATION V (personnelle)

M^{lle} Renée B..., 20 ans, exerçant la profession de couturière et demeurant à Lyon; vient à l'Hôtel-Dieu, à l'aide d'un laissez-passer.

La malade présente une constitution délicate. Elle est atteinte d'une anémie très intense depuis l'âge de 18 ans.

Les muqueuses sont décolorées. Elle ne peut faire de longues courses et s'essouffle pour le moindre effort. Elle est nerveuse, irritable. Elle a des sensations de vertiges, de bourdonnements d'oreilles, souffre souvent de violents maux de tête, saigne du nez avec une extrême facilité.

Inappétence complète. Règles irrégulières, avançant ou retardant.

A l'auscultation, nous trouvons des souffles au cœur, dans les vaisseaux du cou.

Pas d'albumine.

M^{lle} Renée B... a suivi pendant deux mois le traitement par le protoxalate de fer, associé à la rhubarbe. Ce trai-

tement a amené chez elle une amélioration peu durable. Elle refuse de prendre à nouveau le protoxalate, prétextant que ce sel lui « fatiguait l'estomac. »

Nous proposons à cette jeune fille les injections hypodermiques de citrate vert.

Notre ami, le docteur Bathias, pratique l'examen du sang à l'aide de l'hématimètre de Hayem et de l'hémomètre de Fleischl-Miescher, dans le laboratoire du professeur Mayet.

Globules rouges : 2.611.000.

Hémoglobine : 5,74.

La quantité normale d'hémoglobine chez la femme est de 14 p. 100.

Le nombre normal d'hématies est égal à 5.000.000.

$$\frac{2.611.000}{5.000.000} = 0,52$$

$$\frac{5,74}{14} = 0,41$$

$$\text{Valeur globulaire : } \frac{0,41}{0,52} = 0,79 < 1$$

Nous faisons la première injection le 12 juin 1902 ; début avec 0 gr. 05 de sel. Les injections ne provoquent aucune douleur.

Le 17 juin, nous arrivons sans accident à 0 gr. 10.

Nous continuons à cette dose. L'état s'améliore rapidement, bien que la malade n'ait pas cessé son travail. Elle m'encourage à continuer, malgré sa répulsion des premiers jours.

Devant quitter Lyon à la fin de juillet, nous cessons le traitement le 25. Pendant tout ce temps, nous n'avons pas observé de constipation, bien que nous nous soyons abstenus d'administrer des laxatifs ou purgatifs. L'appétit est revenu.

Nous avons fait en tout 29 piqûres.

Examen du sang le 26 juillet :

$$\text{Globules rouges : } 4.402.000 - \frac{4.402.000}{5.000.000} = 0,88$$

$$\text{Hémoglobine : } 10,40 - \frac{10,4}{44} = 0,80$$

$$\text{Valeur globulaire : } \frac{0,80}{0,88} = 0,92 < 1$$

OBSERVATION VI (personnelle)

M^{me} Albertine M..., 23 ans, employée et astreinte à un labeur pénible. Résidence à Lyon.

La malade est grande et semble être d'une constitution robuste. Pas d'antécédents héréditaires.

Santé excellente jusqu'à 20 ans. Depuis cette époque, la menstruation devient irrégulière; les règles sont faiblement colorées; leur apparition est précédée de douleurs assez violentes.

L'appétit est conservé, et cependant la malade se plaint d'une grande faiblesse, qu'elle met sur le compte de la fatigue et du surmenage.

Essoufflement après la marche; l'ascension d'un escalier lui cause une sensation pénible.

Lèvres, gencives, conjonctives présentent une coloration très pâle. Palpitations, souffles dans les jugulaires. Pas de souffles au cœur.

La malade, qui n'a jamais pris de martiaux, accepte d'être traitée par nous.

Examen du sang le 2 juin 1902, par le docteur Bathias :

$$\text{Globules rouges : } 3.348.000 - \frac{3.348.000}{5.000.000} = 0,67$$

$$\text{Hémoglobine : } 8,42 - \frac{8,42}{44} = 0,58$$

$$\text{Valeur globulaire : } = \frac{0,58}{0,67} = 0,86 < 1$$

Le lendemain 3 juin, nous commençons, suivant le procédé que nous avons décrit. La malade est d'une sensibilité extrême. Nous employons le procédé de M. E. Levier, et, avant la piqûre, glaçons les tissus avec un jet de chlorure d'éthyle. La douleur ressentie est pour ainsi dire nulle.

Le 8, nous injectons les 40 divisions de la seringue, sans avoir observé de bâillements, de nausées.

Nous continuons jusqu'au 23.

Le 24, l'apparition des règles nous fait suspendre le traitement. Leur teinte est plus accusée et la malade craint qu'à leur suite son état, qui s'est amélioré, redevienne mauvais. Il n'en est rien. L'état se maintient satisfaisant. Les muqueuses se recolorent.

Le 29, nous reprenons les injections à 0 gr. 10 de sel. La dernière injection est faite le 21 juillet.

Du 3 juin au 23.....	20 piqûres.
Du 29 au 31 juillet.....	45 —
TOTAL.....	35 —

A noter encore ici l'absence de constipation.

Examen du sang :

$$\text{Globules rouges : } 4.471.750 - \frac{4.471.750}{5.000.000} = 0,89$$

$$\text{Hémoglobine : } 11,66 - \frac{11,66}{14} = 0,83$$

$$\text{Valeur lobulaire : } \frac{0,83}{0,89} = 0,93 < 1$$

Nous aurions voulu continuer les injections pendant quelques jours encore. Notre malade se considère comme guérie et trouve inutile de prolonger le traitement.

OBSERVATION VII (personnelle)

M^{lle} L. X..., 46 ans, demeurant à Lorient (Morbihan). Très fortement anémiée depuis l'âge de 14 ans.

Nous retrouvons chez elle tous les symptômes caractérisant une chloro-anémie intense : essoufflement, palpitations, anorexie, souffles. Cette jeune fille ne pouvait faire un effort intellectuel de longue durée et devait renoncer à ses études.

Traitement antérieur : peptonate de fer Robin. Amélioration ; puis, récédive.

Le 8 août 1902, nous faisons la numération des globules rouges. Nous n'avons à notre disposition que l'appareil de Malassez.

Hématies : 3.610.000.

Traitement commencé le 9 avec 0 gr. 05 de sel vert ; le 14, se produisent des nausées avec 0 gr. 09. Nous restons à 0 gr. 08 pendant toute la durée du traitement, à cause surtout de l'âge de la malade.

Examen du sang le 29 après 49 injections.

Hématies : 3.900.000.

Nous regrettons de ne pouvoir rechercher la quantité d'hémoglobine. L'état de la malade s'est sensiblement amélioré.

Nous cessons les piqûres jusqu'au 15 septembre et les reprenons ensuite jusqu'au 30.

L'état général est très satisfaisant.

Nous n'avons pas eu à lutter contre la constipation.

Du 10 au 22 octobre, nouvelle série de piqûres.

En tout, 46 injections.

Le 28, la numération des globules rouges nous donne comme résultat : 4.420.000.

Nous nous arrêtons là, estimant qu'une médication tonique suffira désormais pour achever de rendre à la santé Mademoiselle L. X. Les souffles ont disparu, plus de palpitations ; la malade peut faire de longues promenades, et se dispose à reprendre ses études.

3° Indications et contre-indications.

En principe, les injections hypodermiques de citrate vert conviennent à tous les genres d'anémies.

On les emploiera de préférence dans les formes graves, et chaque fois qu'il y aura de l'intolérance gastro-intestinale.

Elles n'exigent pas le repos absolu et les malades pourront continuer leurs occupations.

Le jeune âge n'est pas une contre-indication à l'emploi du traitement; les enfants supportent bien les injections de citrate ammoniacal vert. Toutefois, ce sel sera administré à des doses moindres, proportionnellement à l'âge et à la résistance du sujet. M. E. Levier, soignant une petite fille de neuf ans, qui présentait tous les symptômes d'une anémie des plus prononcées, a obtenu la guérison après trois séries de 35, 20 et 15 piqûres.

Chez des anémiques âgés, il faudra agir avec prudence et refuser le citrate vert si l'on trouve de l'artériosclérose tant soit peu avancée.

La grossesse n'est pas une contre-indication, si elle procède régulièrement et si les premières piqûres ne font pas vomir. Le professeur Chiara et le docteur Mori ont employé le citrate de fer en injections hypodermiques dans leur service gynécologique à Florence. Dans le cas où les vomissements surviendraient, il faudrait s'arrêter à 0,07 ou 0,08 centigrammes de sel vert.

Une contre-indication peut naître au cours des injec-

lions. Chez quelques patients, les piqûres occasionnent, à partir de 0,08 ou 0,09 centigrammes, des phénomènes d'intoxication tels que : prostration des forces, éblouissements, douleurs de tête, troubles visuels, vertiges, syncopes, crampes gastriques, vomissements, douleurs intestinales, diarrhée et mouvement fébrile. Dans ces cas, on interrompra la cure. Ces cas sont excessivement rares ; mais, comme cette sorte d'idiosyncrasie ne peut pas être prévue, il faut progresser lentement et ne commencer jamais avec des doses supérieures à 0,05 centigrammes. ^

Les petits œdèmes de l'anémie grave devront être contrôlés par l'analyse de l'urine et l'on évitera de prescrire les injections sous-cutanées à des malades présentant de la néphrite, de l'albuminurie. Avant d'entreprendre le traitement, il faut toujours examiner avec soin les urines.

On ne tentera pas la cure hypodermique dans les cas de cirrhose hépatique, d'angiocholite et de cholestite. On ne la proposera pas davantage aux malades disposés aux congestions ou aux hémorragies viscérales, aux congestions cérébrales, à ceux qui sont en proie à un accès fébrile, ou sont en instance d'asystolie (P. Grocco).

CONCLUSIONS

I

1° Les injections hypodermiques des préparations ferrugineuses présentent de grands avantages dans les cas d'anémie grave sur le traitement par la voie interne qui, lorsqu'il agit, ne le fait que très lentement.

2° Elles constituent une ressource précieuse chaque fois que le fer absorbé par la voie buccale n'est pas toléré par la muqueuse gastro-intestinale.

3° Les troubles digestifs (dyspepsie, constipation), produits fréquemment par l'ingestion des martiaux, ne s'observent jamais par l'emploi de la méthode hypodermique.

II

1° Le citrate de fer ammoniacal vert de Merck est d'un emploi facile et non dispendieux.

2° Il est absorbé facilement et amène une prompte amélioration, augmentant non-seulement la quantité

d'hémoglobine, mais le nombre des globules rouges.

3° Les douleurs provoquées par l'injection de ce sel sont de faible intensité et de courte durée.

4° Les phénomènes d'intoxication occasionnés par l'absorption du médicament sont des faits exceptionnels.

5° Douleur et intoxication peuvent être évitées par l'emploi préalable du chlorure d'éthyle ou de l'éther, anesthésiant les tissus et retardant l'absorption.

VU :

Le Président de la Thèse,

SOULIER.

VU :

Pr le Doyen, l'Assesseur,

LACASSAGNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 10 décembre 1902.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

GABRIEL COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- AMICI (L.). — Intorno al citro-albuminato di ferro. Arch. di méd., chir-ed ig., Roma. I, 1869
- APOSTI. — Sulle iniezioni endovenose. Settim. med. p. 509 et 521. Octobre 1897
- BATTISTINI e ROVERE. — Accademia di Med. di Torino. Juin 1897
- BERTHERAND (A.) — L'anémie, la médication martiale et les eaux ferrugineuses, Gaz. méd. de l'Algérie XXIV, 1879
- BOUANT (E.). — Dictionnaire de Chimie, 1889
- BOURNEVILLE et BRICON. — Manuel des injections sous cutanées. Paris, 1885
- BROSIIJS. — Deutsche med. Wochenschr., n° 54, 1881
- BUNGE. — Zeitschrift für phys, chemie. Bd. IX
- BUONGIOVANNI (C.). — Un cas de chloro-anémie traité et guéri par les injections de citrate de fer ammoniacal. Riforma medica, 8 Juillet 1891
- CHIARA. — L'amministrazione ipodermica del ferro nella cura dell' anemia. La med. contempor., déc. n° 12, 1885

- CHIARA et MORI. — Raccoglitore medico, n° 4, 1886
- CLARAMELLI. — Della iniezione ipodermica di citrato di ferro
Ann. clin. d. osp. incur., Napoli, V, 1880.
— Ann. chir. de l'osp. del incur, 1882
- CONSIGLI (P.). — Ricerche sperimentali ed osservazioni cliniche sul valore... Il Morgagni, p. 345, Juin 1896.
- COPPOLA. — Sul valore fisiologico e terapeutico del ferro inorganico. Sperimentale, Firenze, 1890
- DA COSTA. — Iniez. ipod. del ferro dial. The medical Record, p. 290, 1878
- DEBIERRE et LIXOSSIER. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1885.
- DRENTZ, de Tokio. — Die nächste Conferenz. Berlin, Klin. Wochenschrift, p. 31, 1879.
- DORI (G.). — Le iniezioni ipodermiche di preparati di ferro nella cloro-anemia, Riforma medica, 29 juillet 1893.
- DREES DE BEXTHEIM. — Pharmak., Zeitschrift, n. 32, 1878.
- EULENBURG. — Berlin, Klin. Woch., n. 36, 1879.
— — — — — n. 2, 1883.
- FALLONI. — Sulla resistenza del sangue, Morgagni., 1897.
- FORNAGGA E MICHEL. — Sul valore curativo delle iniezioni endovenose di ferro, Riforma medica, II, 1897.
- FUBINI (S.) et SANTANGELO LA SETA. — Influenza del citrato di ferro, ecc. Riv. di chim. med. e farm., Torino, I, 1883.
- GAUTHIER (V.). — La Med. contemporaine, n. 9, 454, 1882.
— Studio sperimentale e clinico sul ferro per iniezione ipodermiche, Med. contemp., Napoli, I, 1884.
- GERNHARDT. — Wurzburger medic. Klinik, 1881.

- GIL.—Etude physiologique sur les ferrugineux assimilables.
J.-B. Baillière et fils. Paris 1890.
- GILBERT. — La Médication ferrugineuse. Bulletin médical.
Novembre 1902.
- GLÆVECKE. — Ueber subkutanen Eiseninjectionen, Arch.
f. exper. Path., u. Pharm., Leipz XVII, 1883-84.
- GONZALEZ DE SEGOVIA. — Tratamiento de la cloro-anemia
per las inyecciones hypodermicas de citrato de hierro,
Cron. med., Valencia, X. 1886-87.
- GOUDRAN (H.). — Le fer dialysé, son application à la théra-
peutique par la méthode interne et sous-cutanée,
Montpellier, 1883.
- GROCCO (P). Sulle iniezioni ipodermiche ed intravenose dei
preparati di ferro, Rivista crit. di clinica medica,
1899-1900.
- HAYEM. — Leçons sur les modifications du sang, 1882.
- HIRSCHFELD (Ludovic). — Contribution à l'étude des injec-
tions hypodermiques des ferrugineux, Bull. de thé-
rapeutique, 30 juillet 1886.
- HUGUENIN. — Correspondenz-Blatt f. Schweizer Aerzte,
n. 11, p. 314, 1876.
- JOLLY (L.). La Médication ferrugineuse. Bull. et mém. Soc.
méd. prat. de Paris. XXV, 1888.
- LAMADRID (J.-J.). — On the hypodermic injection of dialyzed
iron, Med. rec., N. Y., XIV, 1878.
- LANDRIN (Ed.). — Recherches sur les citrates ammonia-
caux. Journ. Pharm. Chim. IV^e série, t. 29, 1879.
- LEBESGUE. — Du traitement de l'Anémie par les injections
sous-cutanées de citrate de fer. Clin. Brux. VII, 1893.

- LÉPINE. — La Médication ferrugineuse, Semaine médicale, 1888.
- LOSIO (S.). — Le iniezioni ipodermiche dei sali di ferro, Riv. clin., Bologna XXVI, 327-332, 1887.
- LUTON. — Etude de thérapeutique générale et spéciale, Paris, p. 226 et 227, 1882.
- MAGAGNI (E.). — Contributo alla cura della cloro-anemia colle iniezioni sottocutanee di sali di ferro, Raccogl. med., XI, 1890.
- MARTENSEN. — St-Petersburger, Med. Wochenschrift, n. 22, p. 6, 1876.
- MAURANGE. — Gazette hebdomadaire de Médecine et Chirurgie, 1896.
- MÈHU (M.-C.). — Des tartrates et des citrates de fer, et de leurs combinaisons ammoniacales, Journ. Pharm. Chim. T. 48, 1873.
- MORI. — Anémie profonde compliquée de grossesse, guérie par les injections hypodermiques de citrate de fer, Ann. di Ostetrica, n. 9 et 10, 1885.
- MORIEZ. — La Chlorose, 1880.
- MUZIO PONTICACCIA. — Contributo alla pratica del salasso in casa di clorosi, Venezia, 1891.
- NASSE et BINZ. — Ueber subcutane Eisen Anwendung in psychosen, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie, Bd. XIV, 1885.
- NEUSS. — Ueber Benützung von neuen präparaten zu subcutanen Injectionen, Zeitschrift für Klin. medic., Berlin, 1881.
- NOVI. — Trois cas d'anémie profonde guérie par les injections de citrate de fer, Raccoglitore med., n. 5, 1887.

- ECHSNER DE CONINCK. — Cours de Chimie organique, 1894.
 ODDI (R.) e D. LO MONACO Sperimentale Firenze, LXVIII,
 1891.
 PAGANUZZI (L.). — Sull'azione del citrato di ferro ammo-
 niacale, Gazz. med. ital., prov. venete, Padova, XI,
 1868.
 PERETTI (P.) — Riposta alla replica di Luigi Amici sulle
 osservazioni del suo citrato-albuminato di ferro.
 Roma III, 1870.
 PICK DE COBLENTZ. — Ueber Ernæhrungsmittel subcutane
 Injection. Deutsche med. Wochenschr., Berlin, n. 3,
 1879.
 POGGI. — Sulle iniezioni endovenose di ferro e di arsenico
 nella clorosi. Arch. ital. di med. interna., II 1900.
 QUINCKE. — Weitere Beobachtungen ueber pernïe-anémie.
 Deutsche Archiv. f. Klin. medicin., 1877.
 REINA (F.). — Di un nuovo preparato marziale. Gazz. d. osp.,
 Milano, IX, 282, 1888.
 RIVA (A.). — Gazzetta medica di Torino, n. 37, 1895.
 — Sulle iniezioni endovenose di ferro e di arse-
 nico nella clorosi. Arch. ital. di med. in-
 terna II, 1900.
 RIVA-ROCCI. — Le iniezioni di sali di ferro nella cura delle
 anemie. Arch. ital. de biol. XXVII, 1897.
 RONCONI (G.-B.). — Sopra alcune preparazioni farmaceuti-
 che di citrato ferrico. Gior. veneto di sc. med., Vene-
 zia, IV, 1852.
 ROSENTHAL. — Wiener med. Presse, p. 8, 1872.
 — — — n. 48, p. 1506, 1878.
 — — — n. 3, p. 86, 1884.

SKJELDERUP (M.). — Subkutane Injektioner af Jern. Tidsskr. f. prakt. Med., Kristiania, 1886.

SOULIER (H.). — Traité de thérapeutique et de pharmacologie, t. 1, p. 755, 1891.

VACCHIETTA. — Ann. univ. di med. e di chir., janvier 1884.

VENTRINI. — I sali di ferro. ecc. Gazz. med. di Torino, 1896.

WOODBURY. — Medical and Surgery Reporter. Philadelphie, p. 209, 1878.

ZALESKI. — Arch. für exper. Path. u. Pharm. Bd 23, p. 317, 1887.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	10
CHAPITRE II. — Etude chimique.....	36
CHAPITRE III. — Etude clinique.....	41
1 ^{re} Mode opératoire.....	41
2 ^e Observations	44
3 ^e Indications et contre-indications.....	52
CONCLUSIONS.....	55
BIBLIOGRAPHIE	57
